

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation: Nicht klassifiziert	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 01257 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. März 1987 (12.03.87)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP86/00506 (22) Internationales Anmeldedatum: 28. August 1986 (28.08.86) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 35 30 767.6 (32) Prioritätsdatum: 28. August 1985 (28.08.85) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Bunsenstrasse 10, D-3400 Göttingen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MUNDER, Paul, Gerhard [DE/DE]; Bergstrasse 38 a, D-7803 Gundelfingen (DE). (74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Möhlstrasse 22, D-8000 München 80 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit einer Erklärung gemäss Artikel 17 Absatz 2(a). Ohne Klassifikation und ohne Zusammenfassung; Bezeichnung von der Internationalen Recherchenbehörde nicht überprüft.</i>
(54) Title: AGENT AGAINST MULTIPLE SCLEROSIS (54) Bezeichnung: MITTEL GEGEN MULTIPLE SKLEROSE		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

- 1 -

Mittel gegen Multiple Sklerose

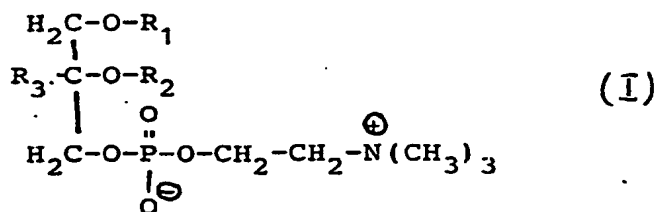
Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen des Lysolecithin-Typs als Mittel gegen Multiple Sklerose.

In der DE-OS 20 09 342 und der DE-OS 20 09 343 ist die Verwendung von synthetischen Lysolecithin-Verbindungen zur Steigerung der Resistenz und als immunologische Adjuvantien beschrieben. Aus der DE-OS 26 19 686 ist auch die Wirksamkeit derartiger Verbindungen als Anti-Tumormittel bekannt.

Außerdem kommt es nach Applikation von Lysophosphatiden zur Bildung von aktivierten Zellen, die die Resistenz des Körpers gegen schädliche Einflüsse zu steigern vermögen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Lysolecithin-Analoga der allgemeinen Formel I auch eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung der Multiplen Sklerose zeigen.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



in der R_1 Alkyl mit 12 bis 18, insbesondere 16 bis 18 Kohlenstoffatomen, R_2 Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, R_3 H oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, als Mittel gegen Multiple Sklerose

Eine Alkylgruppe R_1 , R_2 und/oder R_3 kann verzweigt sein, und ist vorzugsweise geradkettig.

- 2 -

In einer Verbindung der allgemeinen Formel I ist R_2 vorzugsweise ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, und insbesondere Methyl, und/oder R_3 vorzugsweise H. Bevorzugte Verbindungen sind insbesondere die Verbindung der Formel I mit R_1 = n-Hexadecyl, und R_2 = Methyl und R_3 = H (Verbindung II), und in erster Linie die Verbindung der Formel I mit R_1 = n-Octadecyl, und R_2 = Methyl und R_3 = H (Verbindung III).

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann auf einem der in der Literatur beschriebenen Wege erfolgen; vgl. z.B. D. Arnold et al, Liebigs Ann. Chem. 709, 234-239 (1967); H. U. Weltzien und O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 709, 240-243 (1967); und H. Eibl und O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 709, 244-247 (1967).

Multiple Sklerose (MS), eine der häufigsten Nervenkrankheiten, ist eine Autoimmunerkrankung, wobei T-Lymphozyten in die Nervensubstanz eindringen und dort das Myelin abbauen.

Im Tierversuch kann MS künstlich erzeugt werden, indem man aus Myelin das sog. basische Protein gewinnt und dieses zusammen mit komplettem Freund'schem Adjuvans Versuchstieren (Mäusen) injiziert. Nach 5 bis 7 Tagen werden aus den Tieren Lymphozyten gewonnen. Die aus dem Tier gewonnenen Lymphozyten können, wenn sie einem Versuchstier verabreicht werden, wobei mindestens 10^6 -T-Zellen pro Tier verabreicht werden müssen, MS auslösen (vgl. Ben-Nun A., Wekerle and Cohen I.R. The rapid isolation of clonable antigen specific T-lymphocyte capable of mediating autoimmune encephalomyelitis Eur. J. Immunology (1981), 11 195).

Wird nun den Tieren eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I, z. B. die Verbindung III, verabreicht, so lassen sich die MS-Symptome beseitigen. Daraus ist zu schließen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen offenbar diejenigen T-Zellen-Klone in irgendeiner Weise inaktivieren, welche die die MS-Symptome hervorrufende Spezifität gegen

- 3 -

Myelin oder basisches Protein entwickelt haben.

Auch am an MS erkrankten Menschen zeigte sich nach Verabreichung der Verbindung III eine deutliche Besserung der MS-Symptome: Bei oraler Verabreichung (Lösung der Verbindung III in lipoproteinhaltigen Flüssigkeiten, z. B. in Milch) konnte nach einer täglichen Verabreichung von 200 mg während mehrerer Wochen und danach Übergang auf eine nur jeden zweiten Tag erfolgende Verabreichung von 200 mg völlige Beschwerdefreiheit erreicht und beibehalten werden, was sich z. B. in der Fähigkeit zu einer völlig normalen Bewegung, zum Autofahren usw. äußerte.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Substanzen kann in der Regel auf eine übliche Art und Weise erfolgen, z. B. in der Art und Weise der Verabreichung derartiger Verbindungen als Anti-Tumormittel, also z. B. intravenös, peroral oder als Infusion; die orale Verabreichung ist aus Zweckmäßigkeitsgründen und bei einer über längere Zeit erforderlichen Applikation in der Regel die bevorzugte Anwendungsart.

Die Verabreichungsform (pharmazeutische Zubereitung) kann übliche Zusatzstoffe, wie übliche pharmazeutische Konfektionierungs- und/oder Verdünnungsmittel enthalten, und ggf. noch weitere Wirkstoffe, sofern diese mit den übrigen Bestandteilen keine unerwünschten Nebenwirkungen zeigen und zur Unterstützung der Therapie geeignet sind.

In der Regel liegt die wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen zwischen 1 und 10 mg/kg Körpergewicht/Tag, was bei der Verabreichung beim Menschen einer Dosis von ca. 100mg bis 500 mg/Tag entspricht; vorzugsweise liegt die Dosis bei 150 bis 300 mg/Tag, wobei sich die Menge und Häufigkeit der Verabreichung aber auch nach dem Allgemeinbefinden des Pa-

tienten und der Schwere der Erkrankung richtet.

Beispiel 1:

Eine Patientin, bei der vor 4 Jahren Multiple Sklerose diagnostiziert worden war und die unter einer spastischen Paresse des rechten Beines und Schwindelgefühl litt, wurde jahrelang mit Kortison und Imurek behandelt. Zusätzlich wurden krankengymnastische Übungen durchgeführt. Dadurch kam es zu einer langsamen Besserung, jedoch konnte nur eine kurze Wegstrecke von ca. 20 Minuten zurückgelegt werden. Außerdem bestand im Allgemeinbefinden eine starke Witterungsabhängigkeit. Nach 2 Jahren trat ein neuerlicher Schub auf. Dabei kam es zu Sensibilitätsstörungen beider Arme und des rechten Beines, zu Schreibschwierigkeiten, starker Gangunsicherheit im rechten Bein, starker Verkürzung der Wegstrecke, so daß die Wohnung praktisch nicht mehr verlassen werden konnte. Außerdem traten vorübergehend Sehstörungen und Schwindelgefühl auf. Trotz 5-monatiger Einnahme hoher Kortison Dosen trat keine Besserung ein. In diesem Stadium wurde mit der Verabreichung der Verbindung III, die als ET-18-OCH₃ bezeichnet wird, begonnen. Es wurden täglich 200 mg dieser Verbindung, aufgelöst in Milch, verabreicht. Nach 14 Tagen dieser Behandlung konnte die Kortisontherapie beendet werden. Die Sensibilitäts- und Sehstörungen verschwanden. Die Patientin erhielt weiterhin 200 mg des Medikamentes ET-18-OCH₃ pro Woche. Diese Therapie wurde für weitere 1 1/2 Jahre durchgeführt. Die Wegstrecke beträgt jetzt mit kleinen Pausen ca. 4 Stunden. Klimatische Veränderungen, wie Aufenthalt an der See oder im Gebirge beeinträchtigen den Allgemeinzustand nicht mehr. Erkennbare Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. Die Patientin ist wieder gesund und arbeitsfähig.

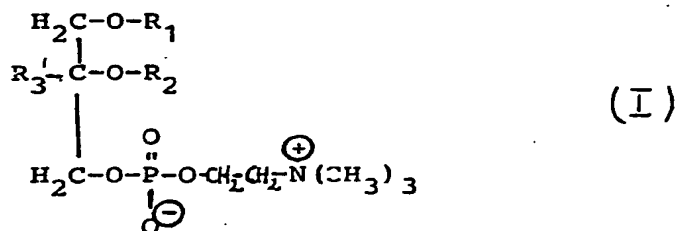
Beispiel 2:

Es wurde die Wirkung von verschiedenen Dosen von ET-18-OCH₃ auf MS-Zellen untersucht. Es wurden autoaggressive Lymphozy-

ten, die Multiple Sklerose auslösen, von Ratten gewonnen (Ben-Nun A., Wekerle and Cohen I.R. The rapid isolation of clonable antigen specific T-lymphocyte capable of mediating autoimmune encephalomyelitis Eur. J. Immunology (1981), 11 195). Diese Zellen wurden in bekannter Weise kultiviert und mit ET-18-OCH₃ behandelt. Nach 1, 2 und 3 Tagen wurde die Zellzahl bestimmt. Parallel wurde gelabelt durch Einbau von ³H-Thymidin. Die Ergebnisse sind der Figur 1 zu entnehmen. Es zeigt sich, daß durch die Behandlung mit ET-18-OCH₃ MS-Zellen zerstört werden. Bei Dosen von 3 mg/ml bis 10 mg/ml sind nach 3 Tagen praktisch alle MS-Zellen zerstört.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



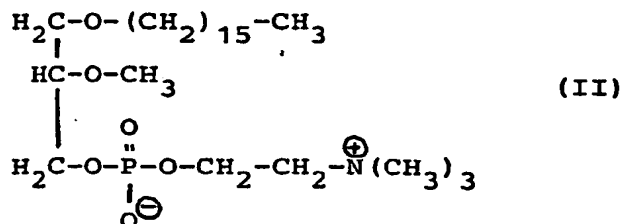
in der

R_1 Alkyl mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen,
 R_2 Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und
 R_3 H oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, als
 Mittel gegen Multiple Sklerose.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -
 z e i c h n e t , daß in der allgemeinen Formel I R_2 eine
 Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und R_1

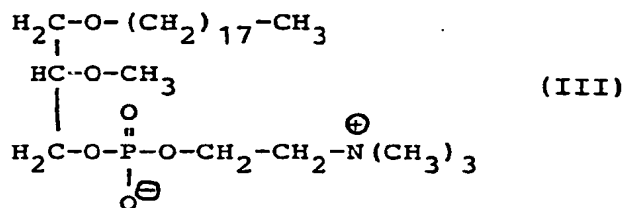
und R_3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I die Struktur



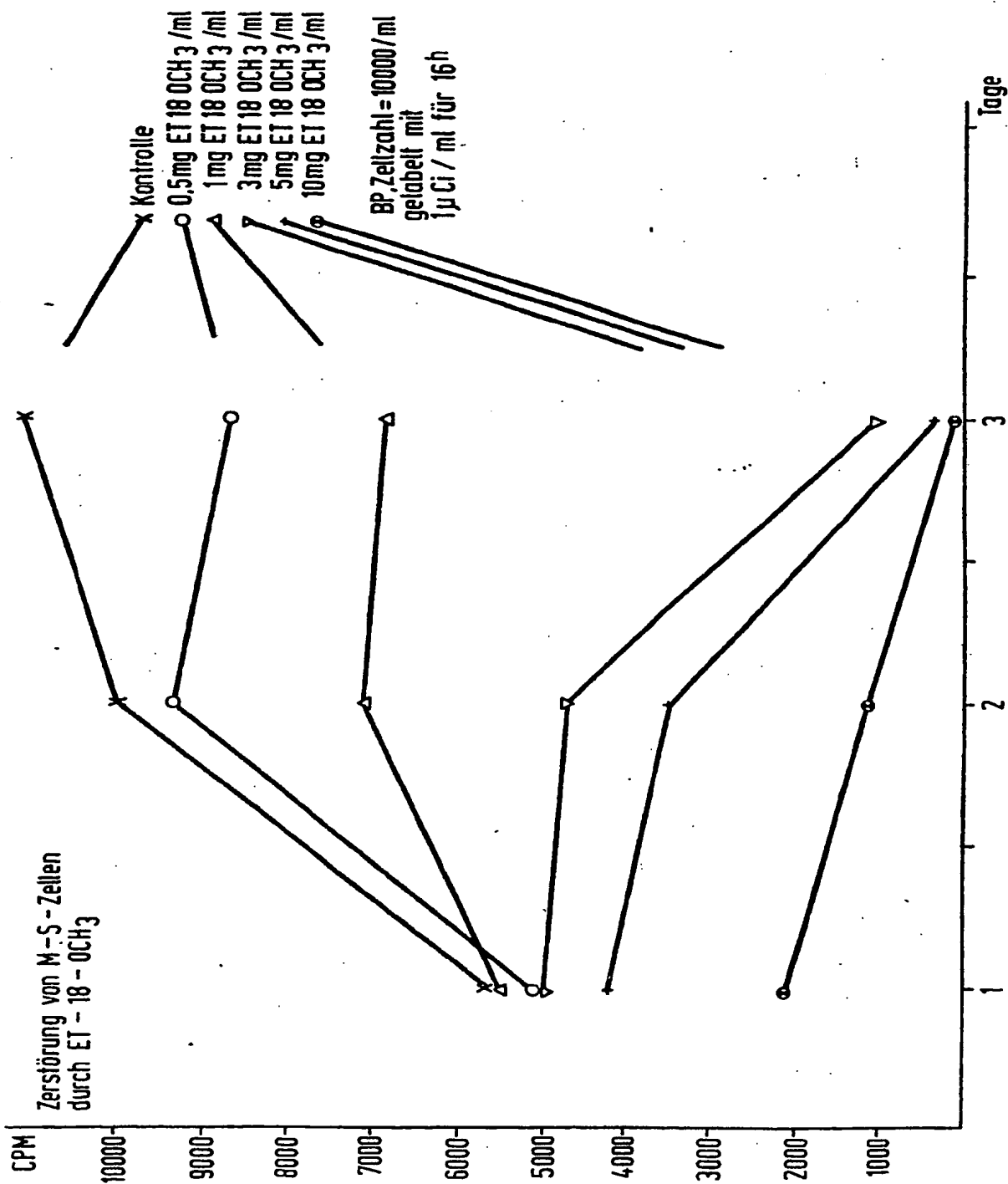
besitzt.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I die Struktur



besitzt.

1/1



ERSATZBLATT